

8.7 肝功能不全

肝功能不全患者使用metformin與一些乳酸中毒病例有關。XIGDUO XR不建議用於肝功能不全患者【見警告和注意事項（5.1）】。

10 用藥過量

Dapagliflozin

Dapagliflozin在臨床開發期間沒有用藥過量報告。萬一發生用藥過量，聯繫毒藥物管控中心 (Poisoning Control center)。可根據患者口述的臨床狀態進行支持性治療。尚未研究通過血液透析排除dapagliflozin。

Metformin hydrochloride

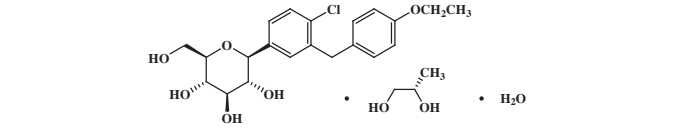
Metformin hydrochloride曾經發生過用藥過量的情況，其中包括服用量超過50克。大約10％的病例有低血糖的報告，但是與metformin hydrochloride的因果關係並未確定。在metformin用藥過量的病例中，大約32％有乳酸中毒的報告【見警告和注意事項（5.1）】。因為metformin可以透析，在良好的血行動力情況下，清除率高達170 mL/min，所以懷疑患者發生metformin過量時，血液透析可以有效移除患者體內堆積的藥物。

11 說明

XIGDUO XR(dapagliflozin和緩釋型metformin HCl)錠含有兩種用於治療第二型糖尿病的口服降血糖藥：dapagliflozin和metformin HCl。

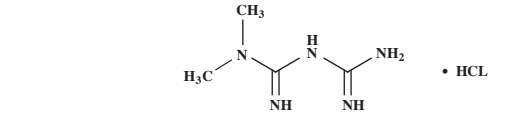
Dapagliflozin

Dapagliflozin化學上被描述為D-glucitol, 1,5-anhydro-1-C-[4-chloro-3-[4-(4-ethoxyphenyl) methyl]phenyl]-, (1S)-, compound with (2S)-1,2-propanediol, hydrate (1:1:1)。實驗式是C₂₁H₂₆ClO₆•C₆H₄O₂•H₂O，分子量502.98。結構式如下：



Metformin hydrochloride

Metformin hydrochloride(N,N-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride)為白色至灰白色結晶化合物，分子式為C₄H₈N₂•HCl，分子量165.63。Metformin hydrochloride易溶於水，微溶於乙醇，幾乎不溶於丙酮、乙醚及氯仿；metformin的pKa 值為12.4；1％的metformin hydrochloride水溶液pH 值為6.68。結構式如下：



XIGDUO XR

XIGDUO XR是口服錠，含有相當於5 mg dapagliflozin的dapagliflozin propanediol和500 mg metformin hydrochloride(XIGDUO XR 5 mg/500 mg)；相當於5 mg dapagliflozin的dapagliflozin propanediol和1000 mg metformin hydrochloride(XIGDUO XR 5 mg/1000 mg)；相當於10 mg dapagliflozin的dapagliflozin propanediol和500 mg metformin hydrochloride(XIGDUO XR 10 mg/500 mg)；或相當於10 mg dapagliflozin的dapagliflozin propanediol和1000 mg metformin hydrochloride(XIGDUO XR 10 mg/1000 mg)。XIGDUO XR膜衣錠含有以下非活性成分：微晶纖維素、無水乳糖、交聯聚維酮、二氧化矽、硬脂酸鈣、羟丙基纖維素鈉、和羟丙甲纖維素2208。5 mg/500 mg和10 mg/500 mg XIGDUO XR錠還含有羟丙甲纖維素2910。膜衣含有下列非活性成分：聚乙烯醇、二氧化鈦、聚乙烯醇和滑石。此外，XIGDUO XR 5 mg/500 mg錠的膜衣含有FD&C黃色6號/1日落黃FCF鋁鹽基，XIGDUO XR 5 mg/1000 mg、10 mg/500 mg和10 mg/1000 mg錠的膜衣含有氧化鐵。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

XIGDUO XR

XIGDUO XR結合了兩種作用機制互補的降血糖藥，改善第二型糖尿病患者的心糖控制：一為dapagliflozin，是一種納－葡萄糖協同轉運蛋白2 (SGLT2) 抑制劑，另一為metformin hydrochloride，是一種 biguanide 類藥物。

Dapagliflozin

在近端腎小管表現的鈉－葡萄糖協同轉運蛋白2(SGLT2)，負責再吸收大部分在人類腎小管腔內被過濾的葡萄糖。Dapagliflozin 是 SGLT2 的抑制劑。通過抑制 SGLT2，dapagliflozin 減少已過濾葡萄糖的再吸收和減低葡萄糖腎閾值，因此增加尿酸排泄。

Metformin hydrochloride

Metformin hydrochloride改善第二型糖尿病患者的葡萄糖耐受性，降低基礎血糖值和飯後血糖值。Metformin能減少肝臟葡萄糖生成、減少腸道的葡萄糖吸收，並藉由增加周邊葡萄糖的攝取和利用，從而改善胰島素的敏感性。無論是第二型糖尿病患者或正常受試者（特殊狀況除外），metformin都不會造成低血糖症【見警告和注意事項（5.6）】，也不會引發高胰島素血症。接受metformin治療時，胰島素的分泌量能保持不變，而空腹胰島素濃度和全天的血漿胰島素反應實際上可能會降低。

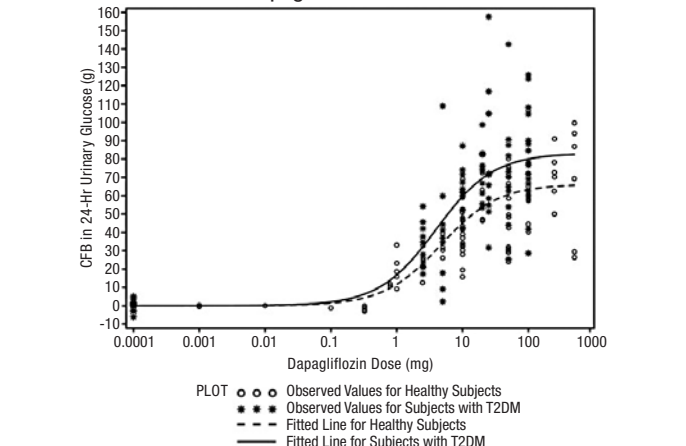
12.2 藥效學

一般

Dapagliflozin

健康受試者在第二型糖尿病患者使用dapagliflozin後，尿中葡萄糖排泄量增加（見圖1）。第二型糖尿病患者服用dapagliflozin每天5或10 mg的劑量12週，導致每天約70克尿中葡萄糖排泄量。使用dapagliflozin每天20 mg的劑量，觀察到接近最大葡萄糖排泄。Dapagliflozin造成的尿酸排泄也導致尿量增加【見不良反應反應（6.1）】。

圖 1：健康受試者和第二型糖尿病受試者（T2DM）服藥後，24小時尿酸量從基線變化對dapagliflozin劑量的散佈圖和配適曲線（半對數圖）



心臟電生理

在健康受試者的研究中，直到dapagliflozin每日劑量達150 mg（建議最大劑量的15倍），皆未見臨床上有意義的QTc間期延長。此外，健康受試者服用單劑量dapagliflozin直到500 mg（建議最大劑量的50倍），亦未見臨床上有意義的QTc間期影響。

12.3 藥動學

XIGDUO XR

XIGDUO XR複方錠被認為與同時投與相同劑量的dapagliflozin (FORXIGATM) 和緩釋型metformin hydrochloride (GLUCOPHAGE^{XR}) 個別錠劑具有生物等效性。

健康受試者在吃完標準餐後服用XIGDUO XR與空服服藥相比，達到的dapagliflozin和緩釋型metformin暴露量相同。與空服服藥相比，與標準餐併服導致dapagliflozin的最高血漿濃度降低35%，而且延遲1至2小時達到。這種食物影響不具臨床意義。服用XIGDUO XR複方錠時，食物對metformin的藥動學沒有相關影響。

吸收

Dapagliflozin

在空腹狀態下口服dapagliflozin後，通常在2小時內達到最高血漿濃度（C_{max}）。C_{max}和AUC值在治療劑量範圍內隨劑量增加而成比例增加。服用10 mg劑量後，dapagliflozin的絕對口服生體可用率為78％。Dapagliflozin與高脂肪餐併服，C_{max}可降低50％，T_{max}延後約1小時，但與空腹狀態相比，不改變AUC。這些變化不具臨床意義，因此dapagliflozin可與食物併服，也可空腹服用。

Metformin hydrochloride

口服單劑量緩釋型metformin，達到C_{max}的時間中位數為7小時，範圍從4至8小時。Metformin緩釋錠與食物併服時，metformin的吸收程度大約增加50％（測量AUC）。食物對metformin的C_{max}和T_{max}沒有影響。

分布

Dapagliflozin

Dapagliflozin約有91％與蛋白質結合。腎功能或肝功能不全患者的蛋白質結合率不變。

Metformin HCl

尚未進行緩釋型metformin分布的研究；然而，口服單劑850 mg metformin速效錠後，metformin的擬似分布體積 (V/F) 平均值是654 ± 358 L。Metformin幾乎不會與血漿蛋白質結合；反之，sulfonylureas類藥物與蛋白質結合的比例則超過90％。Metformin會分配到紅血球內。

代謝

Dapagliflozin

Dapagliflozin的代謝主要是通過UGT1A9負責；在人類由CYP負責的代謝是次要清除途徑。Dapagliflozin被廣泛地代謝，主要產生一種無活性的代謝物dapagliflozin 3-O-glucuronide。Dapagliflozin 3-O-glucuronide占50 mg [¹⁴C]-dapagliflozin劑量的61％，是人類血漿中主要與藥物相關的成分。

Metformin hydrochloride

正常受試者靜脈注射單劑量metformin的研究顯示，metformin不經改變而由尿液排泄，並未進行肝臟代謝（在人體區別出代謝產物），也不經由膽排泄。尚未進行metformin緩釋錠的代謝研究。

排除

Dapagliflozin

Dapagliflozin和相關代謝物主要通过腎途徑排除。給予單劑50 mg [¹⁴C]-dapagliflozin後，在尿和糞中分別排泄總放射性的75％和21％。尿液中有低於2％的劑量以原型排泄。糞便中約15％的劑量以原型排泄。口服單劑dapagliflozin 10 mg後，dapagliflozin平均血漿終端半衰期 (t_{1/2}) 約為12.9小時。

Metformin hydrochloride

腎臟清除率約比肌酸酐清除率高3.5倍，這表示腎小管分泌是metformin主要的清除途徑。口服後，所吸收的藥物約有90％在頭24小時內經由腎臟排除，血漿排除半衰期約6.2小時。在血液中的排除半衰期約17.6小時，這表示metformin可能分佈於紅血球。

特殊族群

腎功能不全

Dapagliflozin

在穩定狀態時(dapagliflozin 20 mg每天1次共7天)，與腎功能正常的第二型糖尿病患者比較，有輕度、中度或重度腎功能不全（測量eGFR）的第二型糖尿病患者的幾何平均dapagliflozin全身暴露量分別增加45％、2.04倍和3.03倍。在腎功能不全的第二型糖尿病患者中，較高的dapagliflozin全身暴露量並未相應地增加24小時尿酸排泄。與腎功能正常的第二型糖尿病患者比較，有輕度、中度和重度腎功能不全的第二型糖尿病患者穩定狀態24小時尿酸排泄分別減低42％、80％、和90％。血液透析對dapagliflozin暴露量的影響還不清楚【見用法用量（2.2），警告和注意事項（5.1），和用於特殊族群（8.6）】。

Metformin hydrochloride

在腎功能漸退患者，metformin的血藥及血藥半衰期會延長，而且其腎臟清除率的減少或比例【見禁忌症（4）和警告和注意事項（5.1）】。

肝功能不全

Dapagliflozin

與健康匹配的對照組比較，有輕度和中度肝功能不全的患者（Child-Pugh分級A級和B級）服用單劑量dapagliflozin 10 mg後，dapagliflozin的平均C_{max}和AUC分別增加12％和36％。這些差別不被認為有臨床意義。有重度肝功能不全患者（Child-Pugh分級C級）與健康匹配的對照組比較，dapagliflozin的平均C_{max}和AUC分別增加40％和67％。

Metformin hydrochloride

尚未針對肝功能不全患者進行metformin藥動學研究。

老年人

Dapagliflozin

根據族群藥動學分析結果顯示，年齡對於dapagliflozin藥動學的影響不具臨床意義，因此無須調整劑量。

Metformin hydrochloride

健康老年受試者的對照藥動學研究的有限資料顯示，與健康年輕受試者比較，老年人在metformin總血藥清除率降低、半衰期延長、C_{max}升高。這些數據顯示，metformin的藥動學隨老化而改變的主要原因是腎功能改變。

兒童

尚未在兒童族群研究XIGDUO XR的藥動學。

性別

Dapagliflozin

根據族群藥動學分析結果顯示，性別對於dapagliflozin藥動學的影響不具臨床意義，因此無須調整劑量。

Metformin hydrochloride

根據性別（男性=19，女性=16）進行分析時，metformin的藥動學參數在正常受試者和第二型糖尿病患者之間並無顯著差異。同樣地，第二型糖尿病患者的臨床對照研究顯示，metformin的降血糖作用在男性和女性中相當。

種族

Dapagliflozin

根據族群藥動學分析結果顯示，種族（白人、黑人或亞洲人）對於dapagliflozin全身暴露量的影響不具臨床意義，因此無須調整劑量。

Metformin hydrochloride

尚未根據種族進行metformin藥動學參數的研究。在第二型糖尿病患者的對照臨床研究中，metformin用於白人（n=249）、黑人（n=51）和西班牙裔（n=24）的降血糖效果相當。

體重

Dapagliflozin

根據族群藥動學分析結果顯示，體重對於dapagliflozin全身暴露量的影響不具臨床意義，因此無須調整劑量。

藥物交互作用

尚未針對XIGDUO XR進行藥動學的交互作用研究；然而曾對其個別成分dapagliflozin和metformin進行此類研究。

藥物交互作用的體外評估

Dapagliflozin

在體外研究中，dapagliflozin和dapagliflozin 3-O-glucuronide都不會抑制CYP 1A2, 2C9、2C19、2D6或3A4，也不誘導CYP 1A2、2B6或3A4。Dapagliflozin是P-糖蛋白（P-gp）的弱受質，而dapagliflozin 3-O-glucuronide是OAT3轉運蛋白的受質。Dapagliflozin或dapagliflozin 3-O-glucuronide並未有意義地抑制P-gp、OCT2、OAT1或OAT3轉運蛋白。總之，dapagliflozin與P-gp、OCT2、OAT1或OAT3受質藥物併用時，不太可能影響其藥動學。

其他藥物對metformin的影響

表7顯示其他併用藥物對metformin的影響。

表 7：併用藥物對血漿Metformin全身暴露量的影響

併用藥物（劑量） ¹	Metformin（劑量） ¹	Metformin	
		AUC ³ 變化 ²	C _{max} 變化 ²
以下無須調整劑量：			
Glyburide (5mg)	850 mg	↓ 9% ⁴	↓ 7% ⁴
Furosemide (40 mg)	850 mg	↑ 15% ⁴	↓ 22% ⁴
Nifedipine (10 mg)	850 mg	↑ 9% ⁴	↑ 20% ⁴
Propranolol (40 mg)	850 mg	↑ 10% ⁴	↓ 6% ⁴
Ibuprofen (400 mg)	850 mg	↑ 5% ⁴	↑ 7% ⁴
由腎小管分泌排除的藥物可能會增加metformin的蓄積【見藥物交互作用（7.4）】。			
Cimetidine (400 mg)	850 mg	↑ 40% ⁴	↑ 60% ⁴

¹ metformin和併用藥物都是給予單劑量。

² 百分比變化（有/無併用藥物和無變化=0%）：↑，↓分別表示暴露量增加和減少。

³ AUC=AUC(INF)。

⁴ 算術平均比值，差異的p值< 0.05。

⁵ 警告的AUC(0-24小時)。

⁶ 算術平均比值。

Metformin對其他藥物的影響

表8顯示metformin對其他併用藥物的影響。

表 8：Metformin對併用藥物全身暴露量的影響

併用藥物（劑量） ¹	Metformin（劑量） ¹	Metformin	
		AUC ³ 變化 ²	C _{max} 變化 ²
以下無須調整劑量：			
Glyburide (5mg)	850 mg	↓ 22% ⁴	↓ 37% ⁴
Furosemide (40 mg)	850 mg	↓ 12% ⁴	↓ 31% ⁴
Nifedipine (10 mg)	850 mg	↑ 10% ⁴	↑ 8% ⁴
Propranolol (40 mg)	850 mg	↑ 1% ⁵	↑ 2% ⁴
Ibuprofen (400 mg)	850 mg	↓ 3% ⁵	↑ 1% ⁵
Cimetidine (400 mg)	850 mg	↓ 5% ⁵	↑ 1% ⁴

¹ metformin和併用藥物都是給予單劑量。

² 百分比變化（有/無併用藥物和無變化=0%）：↑，↓分別表示暴露量增加和減少。

³ AUC=AUC(INF)。

⁴ 算術平均比值，差異的p值< 0.05。

⁵ 警告的AUC(0-24小時)。

⁶ 算術平均比值。

其他藥物對dapagliflozin的影響

表9顯示其他併用藥物對dapagliflozin的影響，併用時無須調整dapagliflozin劑量。

表 9：併用藥物對血漿dapagliflozin全身暴露量的影響

併用藥物（劑量） ¹	Dapagliflozin（劑量） ¹	Dapagliflozin	
		AUC ³ 變化 ²	C _{max} 變化 ²
以下無須調整劑量：			
口服降血糖藥			
Metformin (1000 mg)	20 mg	↓ 1% ⁴	↓ 7% ⁴
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	0% ⁴	↑ 9% ⁴
Sitagliptin (100 mg)	20 mg	↑ 8% ⁴	↓ 4% ⁴
Glimepiride (4 mg)	20 mg	↑ 1% ⁴	↑ 1% ⁴
Voglibose (0.2 mg每天3次)	10 mg	↑ 1% ⁴	↑ 4% ⁴
心血管藥物			
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	↑ 7% ⁴	↓ 1% ⁴
Bumetanide (1 mg)	10 mg每天1次共7天	↑ 5% ⁴	↑ 8% ⁴
Valsartan (320 mg)	20 mg	↑ 2% ⁴	↓ 12% ⁴
Simvastatin (40 mg)	20 mg	↓ 1% ⁴	↓ 2% ⁴
抗感染劑			
Rifampin (600 mg每天一次共6天)	10 mg	↓ 22% ⁴	↓ 7% ⁴
非類固醇抗炎藥			
Mefenamic Acid (負荷劑量500 mg接著每6小時250 mg共14劑)	10 mg	↑ 51% ⁴	↑ 13% ⁴

¹ 單次劑量，除非另有說明。

² 百分比變化（有/無併用藥物和無變化=0%）：↑，↓分別表示暴露量增加和減少。

³ 對於給予單劑量的藥物AUC=AUC(INF)，對於給予多劑量藥物AUC=AUC(TAU)。

Dapagliflozin對其他藥物的影響

表10顯示dapagliflozin對其他併用藥物的影響。Dapagliflozin對併用藥物的藥動學不具有有意義的影響。

表 10：Dapagliflozin對併用藥物全身暴露量的影響

併用藥物（劑量） ¹	Dapagliflozin（劑量） ¹	併用藥物	
		AUC ³ 變化 ²	C _{max} 變化 ²
以下無須調整劑量：			
口服降血糖藥			
Metformin (1000 mg)	20 mg	0% ⁴	↓ 5% ⁴
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	0% ⁴	↓ 7% ⁴
Sitagliptin (100 mg)	20 mg	↑ 1% ⁴	↓ 11% ⁴
Glimepiride (4 mg)	20 mg	↑ 13% ⁴	↑ 4% ⁴
心血管藥物			
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	↓ 1% ⁴	↓ 5% ⁴
Bumetanide (1 mg)	10 mg每天1次共7天	↑ 13% ⁴	↑ 13% ⁴
Valsartan (320 mg)	20 mg	↑ 5% ⁴	↓ 6% ⁴
Simvastatin (40 mg)	20 mg	↑ 19% ⁴	↓ 6% ⁴
抗感染劑			
Digoxin (0.25 mg)	20 mg 起始劑量然後10 mg每天1次共7天	0% ⁴	↓ 1% ⁴
Warfarin (25 mg)	20 mg 起始劑量然後10 mg每天1次共7天	↑ 3% ⁴	↑ 7% ⁴
S-warfarin	然後10 mg每天1次共7天	↑ 6% ⁴	↑ 7% ⁴
R-warfarin	然後10 mg每天1次共7天	↑ 3% ⁴	↑ 8% ⁴

¹ 單次劑量，除非另有說明。

² 百分比變化（有/無併用藥物和無變化=0%）：↑，↓分別表示暴露量增加和減少。

³ 對於給予單劑量的藥物AUC=AUC(INF)，對於給予多劑量藥物AUC=AUC(TAU)。

13 非臨床毒理學

13.1 致毒性，致突變性，生育力損害

XIGDUO XR

未嘗進行動物實驗評估XIGDUO XR的致癌性、致突變性與生育力損害。以下資料是以dapagliflozin和metformin個別研究為依據。

Dapagliflozin

在為期2年的致癌性研究中，dapagliflozin在任何測試劑量下都未在小鼠或大鼠引發腫瘤。雌性小鼠的口服劑量是5、15和40 mg/kg/天，雌性大鼠則是2、10和20 mg/kg/天，而雄性和雌性大鼠的口服劑量均為0.5、2和10 mg/kg/天。以AUC暴露量計算，小鼠的最高測試劑量約為臨床劑量10 mg/天暴露量的72倍（雄性和105倍（雌性）；以AUC暴露量計算，大鼠最高劑量約為臨床劑量10 mg/天暴露量的131倍（雄性和186倍（雌性））。

</